

Zeitvorteil in der pharmazeutischen Forschung: Vermahlungen in der Hochleistungs-Kugelmühle Emax

Tanja Butt

Retsch GmbH

Die Entwicklung von Arzneimitteln mit schwer löslichen bis unlöslichen Wirkstoffen stellt eine große Herausforderung für die pharmazeutische Industrie dar. So ist die Bioverfügbarkeit oral verabreichter Wirkstoffe, das heißt in welchem Umfang und in welcher Zeit der Wirkstoff vom Körper aufgenommen wird und am Wirkort zur Verfügung steht, in entscheidendem Maße von deren gelösten Anteil im Magen-Darm-Trakt abhängig. Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Auflösungsseigenschaften und somit der Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen stellt die Zerkleinerung von Wirkstoffpartikeln dar. Durch Minimierung der Partikelgröße schwer löslicher Wirkstoffe wird das Oberflächen-Volumen-Verhältnis vergrößert. Dadurch lassen sich die mikronisierten oder nanoisierten Partikel besser in Lösung bringen. Die zerkleinerten Partikel können in unterschiedlichsten Arzneiformen eingesetzt werden, wie z.B. klassisch in Tabletten oder Kapseln.

Jedoch auch in halbfesten Zubereitungen spielen zerkleinerte Partikel ihre Vorteile aus. Neben der Verbesserung der Bioverfügbarkeit sorgen sie für ein im Vergleich zu groben oder sogar scharfkantigen Kristallen angenehmes Hautgefühl. In einer Suspension sorgen kleinere Partikel für eine homogene Verteilung und zeigen, je nach Partikelgröße und -dichte, eine geringe oder gar keine Sedimentation.

Zur Erforschung der Stoffeigenschaften in verschiedenen Darreichungsformen ist daher die Zerkleinerung bis in den Nanometerbereich wichtig. Ein potentieller Hinderungsgrund für die Wirkstoffzerkleinerung in den Mikrometer- oder Nanometerbereich ist jedoch der hohe Energieeintrag, der bei einer Vermahlung erforderlich ist. Aus diesem Grund ist dieser Weg durch Vermahlungen der Wirkstoffe in konventionellen Kugelmöhlen für thermisch instabile Wirkstoffe versperrt oder nur mit langen Abkühlphasen durchführbar.



Mit der neuen Hochleistungs-Kugelmühle Emax von RETSCH lassen sich die Arbeitszeiten im Labor zur Erzeugung von pharmazeutischen Substanzen im Submikron- oder Nanometer-Bereich drastisch verkürzen. Der innovative Zerkleinerungsmechanismus mit bis zu 2000 min⁻¹ sorgt für eine effizientere und schnellere Zerkleinerung als in jeder anderen Kugelmühle. Im Vergleich zur konventionellen Kugelmühle lässt sich mit dem Emax eine enorme Zeitersparnis erzielen, denn die Hochleistungs-Kugelmühle ist mit einem einzigartigen Wasserkühlsystem ausgestattet, was Abkühlpausen überflüssig macht. Um einen maximalen Kühleffekt zu erreichen kann zur weiteren Temperaturreduktion ein Umlaufkühler oder die Kaltwasserleitung an die interne Wasserkühlung angeschlossen werden. Dank der neuartigen Wasserkühlung wird überschüssige Wärmeenergie abgeführt, so dass der Emax und die Probe auch bei längerer Mahldauer bei sehr hohem Energieeintrag nicht überhitzen. Das nachfolgend aufgeführte Applikationsbeispiel zu einem Derivat von Cortison belegt eindrucksvoll, dass der Emax die angestrebten Endfeinheiten in einem Bruchteil der Zeit erreicht, die konventionelle Kugelmöhlen benötigen.

Fallbeispiel Cortison-Derivat – Vergleich verschiedener Mühltypen

Die Leistung des Emax im Vergleich zu einer Planeten-Kugelmühle lässt sich am Beispiel der Vermahlung von einem Cortison-Derivat erkennen. 2,5 g Cortison-Derivat wurden mit 26 g wässrigen, anionischen Tensid und 110 g Mahlkugeln aus Zirkonoxid (Durchmesser 0,5 mm) vermischt und im 50 ml Mahlbecher aus Zirkonoxid im Emax bei 500 min⁻¹, 1000 min⁻¹ und 1500 min⁻¹ vermahlen. Bei 1500 min⁻¹ (50 % des maximalen Energieeintrags) wurde das beste Ergebnis erreicht (Abb. 2). Die Vermahlung konnte kontinuierlich, d. h. ohne Kühlpausen, erfolgen. Bereits nach 5 min Vermahlung waren die 6 µm großen Ausgangspartikel auf die Zielgröße <300 nm zerkleinert. Dank der Wasserkühlung ließ sich auch nach 60 min Vermahlung nur ein geringer Anstieg der Temperatur beobachten.

Analog wurde eine Vermahlung in der Planeten-Kugelmühle, angepasst an das jeweilige Mahlbechervolumen, durchgeführt. Nach 30 min Netto-Mahldauer (also exklusive der mit dieser Mühle benötigten Mahlpausen) waren 90% der Partikel kleiner 300 nm (Abb. 2). Die Vermahlung des Cortison-Derivats läuft im Emax dank der höheren Zerkleinerungseffizienz 6mal schneller als in der konventionellen Planeten-Kugelmühle ab. Außerdem werden in der Planeten-Kugelmühle im Gegensatz zum Emax Mahlpausen benötigt, um eine Temperatur von 45°C nicht zu überschreiten. Daher wurde die Vermahlung alle 30 Sekunden von einer 2,5-minütigen Mahlpause unterbrochen. Die Gesamt-Mahldauer bis zur Erzielung der gewünschten Partikelgröße verlängerte sich somit auf 180 min in der konventionellen Kugelmühle. Durch die höhere Zerkleinerungseffizienz und die Möglichkeit, kontinuierlich zu vermahlen, lassen sich im Emax fast 3 h Arbeitszeit sparen.

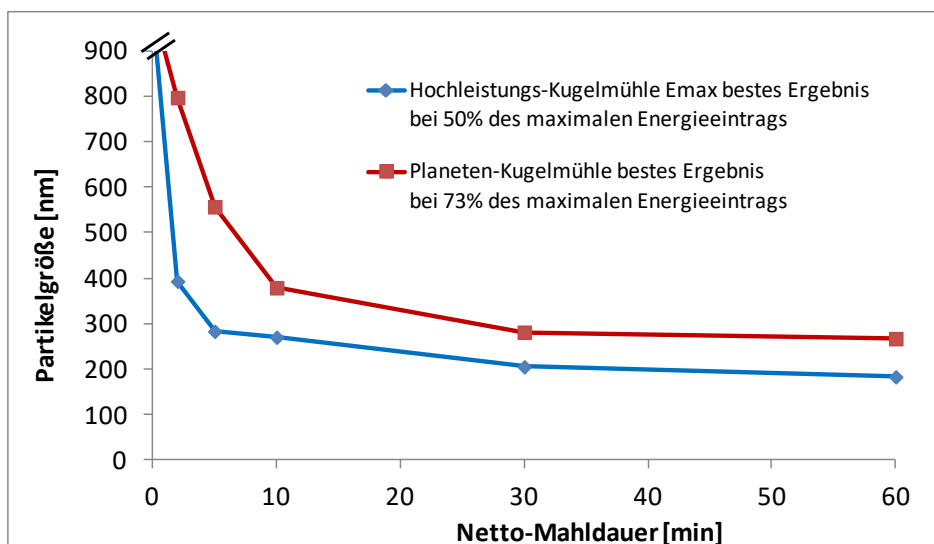


Abb. 2: Reduzierung der Partikelgröße eines Cortison-Derivates in der Hochleistungs- Kugelmühle Emax im Vergleich mit einer Planeten-Kugelmühle

Der Temperaturkontroll-Modus macht Vorversuche überflüssig

Der Emax erlaubt die Vermahlung innerhalb eines festgelegten Temperaturbereichs, den der Anwender durch Definition einer Minimal- und einer Maximaltemperatur auswählt. Bei Erreichen der maximalen Temperatur unterbricht die Mühle automatisch den Mahlvorgang und setzt diesen erst bei Erreichen der Minimaltemperatur fort. Gerade für temperaturempfindliche Proben ist die Kühlung in Kombination mit dem Temperaturkontroll-

Modus von entscheidendem Vorteil, denn bei konventionellen Kugelmühlen lässt sich nur durch empirische Versuche herausfinden, wie die Zyklen von Vermahlung und Abkühlpausen zu gestalten sind. Ist die Länge der Kühlpausen nicht ausreichend, kann es zu einer übermäßigen Erwärmung der Probe kommen. Beim Emax werden Mahldauer und Länge der Pausen anhand der Temperaturgrenzen variabel gestaltet, der gesamte Zerkleinerungsprozess bleibt jedoch immer reproduzierbar.

Fazit

Mit der Hochleistungs-Kugelmühle Emax lassen sich dank hohem Energieeintrag und Temperaturreduktion durch Wasserkühlung pharmazeutische Proben und Wirkstoffe in kürzester Zeit bis in den Mikrometer- oder Nanometerbereich vermahlen. Dies bedeutet in der pharmazeutischen Forschung nicht nur einen Zeitvorteil, sondern ermöglicht auch die Zerkleinerung thermisch instabiler Wirkstoffe, die mit konventionellen Kugelmühlen aufgrund der hohen Wärmeentwicklung nicht vermahlen werden können.